



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Química

PATRÍCIA FERREIRA SILVAINO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE PALÁDIO (II) E
PLATINA (II) CONTENDO AMINA E DMSO**

UBERLÂNDIA-MG

2018

PATRÍCIA FERREIRA SILVAINO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)
E PLATINA(II) CONTENDO AMINA E DMSO**

Monografia apresentada ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

UBERLÂNDIA-MG

2018

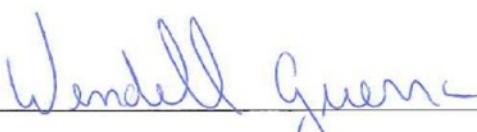
PATRÍCIA FERREIRA SILVAINO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE PALÁDIO(II)
E PLATINA(II) CONTENDO AMINAS**

Monografia apresentada ao curso de
Química Industrial, do Instituto de
Química da Universidade Federal de
Uberlândia, como exigência para
obtenção do título de Bacharel em
Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberlândia (MG) 2018



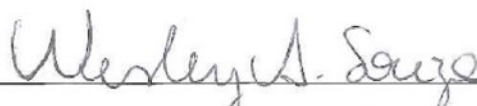
Prof. Dr. Wendell Guerra

(Orientador)



Prof. Dr. Carlos Alberto de Oliveira

(Examinador)



Doutorando Wesley Almeida Souza

(Examinador)

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, por
todo apoio e dedicação nos meus estudos.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida.

Aos meus queridos pais, Neide e Aparício, que sempre me apoiaram em todos os momentos, em especial à minha mãe por todo carinho e paciência.

À minha querida vó Zuleide, a meu primo Carlos Eduardo e aos meus irmãos Rômulo e Victor por todo apoio, amizade, carinho e atenção.

Ao meu orientador Wendell Guerra, pela oportunidade, por todo aprendizado e dedicação, pela sua amizade e competência profissional ao longo de minha jornada acadêmica.

Aos meus colegas de laboratório (LABSIN) Drielly, Luana, Mônica, Janaína, Bárbara, Letícia, Wesley e Maurício, pelo aprendizado, por todo o apoio, amizade, pelas conversas e histórias compartilhadas.

Aos professores do Instituto de Química da UFU, por todo conhecimento compartilhado e apoio durante a minha graduação.

À Rede Mineira de Química, ao Instituto de Química da UFU e ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT).

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e, não na vitória propriamente dita. ”

Mahatma Gandhi

“ Não há assunto tão velho que não possa ser dito algo de novo sobre ele. ”

Fiódor Dostoiévski

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Metais na medicina	13
1.2 Complexos de platina	14
1.2.1 Cisplatina	14
1.2.2 Outros complexos de platina	15
1.3 Complexos de paládio	16
1.4 Ligantes aminados	19
2 OBJETIVOS	23
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	24
3.1 Matérias Primas	24
3.3 Equipamentos	24
3.3.1 Análise Elementar (CHN)	24
3.3.2 Análise Condutimétrica	24
3.3.3 Espectrofotometria de absorção na região do UV-vis	24
3.3.4 Espectroscopia na região do Infravermelho	25
3.3.5 Análise Termogravimétrica	25
3.3.6 Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por electrospray (HRESIMS)	25
3.3.7 Ressonância Magnética Nuclear	25
3.2 Síntese dos complexos	26
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1 Análise elementar	28
4.2 Análise Condutimétrica	29
4.3 Espectroscopia na região do Infravermelho	29
4.4 Espectrofotometria de absorção na região do UV-vis	31
4.5 Análise Termogravimétrica	33
4.6 Espectrometria de Massas em alta resolução com ionização por <i>eletrospray</i>	35
4.7 RMN	36
5 CONCLUSÃO	36
6 REFERÊNCIAS	36
7 ANEXOS	40

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de três novos complexos metálicos do tipo $[\text{Pd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Pt}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ ou $[\text{Pt}(\text{DMSO})(\text{L})\text{Cl}_2]$, sendo L o composto 1,4-benzodioxan-6-amina. Os complexos de paládio(II) e platina(II) foram caracterizados por análise elementar, condutimetria, IV (ATR-FTIR), UV-Vis, TG/DTA, espectrometria de massa, RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados de análise elementar estão em pleno acordo com as formulações propostas, indicando alta pureza dos compostos sintetizados. Os dados espectroscópicos indicam que o ligante se coordena a ambos os metais através do átomo de nitrogênio presente em sua estrutura. Espectros de IV indicam que os complexos de paládio e platina possuem geometria quadrado planar com isomeria *trans*. Testes de condutividade molar em solução metanólica ou em dimetilsulfóxido sugerem que os compostos são neutros.

Palavras-Chave: Complexos de platina(II), complexos de paládio(II), aminas.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of three new metal complexes of the type $[\text{Pd}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Pt}(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ or $[\text{Pt}(\text{DMSO})(\text{L})\text{Cl}_2]$, being L the compound 1,4-benzodioxan-6-amine. The palladium(II) and platinum(II) complexes were characterized by elemental analysis, conductimetry, IR (ATR-FITR), UV-Vis, TG/DTA, mass spectrometry and ^1H and ^{13}C NMR. The elemental analysis data are in full agreement with the proposed formulations, indicating high purity of the synthesized compounds. Spectroscopic data indicate that the ligand coordinates to both metals via nitrogen atom present in its structure. IR spectra indicate that the palladium and platinum complexes have planar square geometries with *trans* isomerism. Tests of molar conductivity in methanolic solution or in dimethylsulfoxide suggest that the compounds are neutral.

Keywords: Platinum (II) complexes, palladium (II) complexes, amines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da cisplatina.....	14
Figura 2. Complexos análogos de platina com atividade anticancerígena.....	16
Figura 3. Estrutura do complexo Pd(L2)Cl ₂	17
Figura 4. Estruturas dos complexos aniônicos [Pd(mda)] ²⁻ e [Pd(obp)] ²⁻	18
Figura 5. Estruturas dos complexos pyriplatin, fenantratina, [Pt(dien)Cl] ⁺ e [Pt(Et ₂ dien)Cl] ⁺	20
Figura 6. Estruturas dos complexos de Pt (II) contendo ligantes os N- monoalquila 1R, 2R-diaminociclohexano e 3-hidroxíciclobutano-1,1-dicarboxilato.....	21
Figura 7. Estrutura dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com o ligante 1H-benzimidazol-2-ilmetil-N-fenilamina.....	21
Figura 8. Estrutura dos complexos trans de Pt(II) com as aminas ciclopropilamina(R= a), ciclopentilamina(R= b), e ciclohexilamina(R= c).....	22
Figura 9. Estrutura do complexo monofuncional com derivado de quinolina n-Mon-Pt-1.....	23
Figura 10. Estruturas dos complexos I , II , e III sintetizados e estrutura do ligante (L).....	28
Figura 11. Espectro de IV para o complexo I expandido na região compreendida entre 3600 a 2700 cm ⁻¹	30
Figura 12. Espectro de IV para o complexo I expandido na região compreendida entre 500 e 220 cm ⁻¹	31
Figura 13. Espectro de absorção na região do UV-vis para o complexo I e seu respectivo ligante.....	32
Figura 14. Espectro de absorção na região do UV-vis para o complexo II e seu respectivo ligante.....	33
Figura 15. Curva TG/DTA para o complexo I	34
Figura 16. Curva TG/DTA para o complexo II	34
Figura 17. Espectro de massas para o complexo I	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de análise elementar para os complexos sintetizados.....	28
Tabela 2 - Medidas de condutividade para eletrólitos em diferentes solventes.	29
Tabela 3 - Medidas de condutividade molar para os complexos sintetizados.....	29

LISTA DE ABREVIACÕES

FDA = Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

ADN = Ácido desoxirribonucleico

CI₅₀ = concentração necessária para inibir 50% das células tumorais

ESI/MS = Espectroscopia de massas com ionização por eletrospray

RMN ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C = Ressonância magnética nuclear de carbono

UV-Vis = Espectroscopia no ultravioleta-visível

FTIR = Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier

IV = Infravermelho

TG/DTA = Análise Térmica Termogravimétrica/Análise Térmica Diferencial

ϵ = Absortividade molar

DMSO = dimetilsulfóxido

Λ_M = condutividade molar

O₂ = gás oxigênio

DACH = diamino-ciclohexano

MDR = resistência à múltipla droga

mda = ácidos malamido- *N*, *N* -diacético

obp = oxamido- *N*, *N* -di-3-propiónico

L = 1,4-benzodioxan-6-amine

dien = dietilenotriamina

Et₂dien = *N*, *N* -dietil-dietilenotriamina

1 INTRODUÇÃO

1.1 Metais na medicina

Compostos à base de metais são empregados para fins medicinais desde tempos remotos. O ouro, por exemplo, foi incorporado na composição de medicamentos na China e na Arábia há mais de 3500 anos, com a principal ideia de que um metal precioso deveria trazer benefícios para o corpo humano (BERALDO, 2005). A prata por sua vez, possui propriedades antimicrobianas conhecidas a mais de 200 anos, sendo utilizada na sua forma ionizada (Ag^+) para tratamento de queimaduras e feridas (BARILLO; MARX, 2014).

Apesar do amplo uso dos metais nobres, o conhecimento sobre suas propriedades terapêuticas é recente (BERALDO, 2005). O primeiro agente quimioterápico de sucesso foi um composto de arsênio, a arsfenamina (salvarsan), um agente antibacteriano descoberto pelo pesquisador Paul Erlich ao final do século XIX (BUCHWALLOW, 2015). Posteriormente, em meados dos anos 60, o composto denominado cisplatina ou *cis*-[[diaminodicloro]platina(II)] foi proposto por Rosenberg como um poderoso agente terapêutico contra o câncer de ovário e de próstata (BERALDO, 2005; KAUFFMAN, 2010). Desde a descoberta da cisplatina como um agente antitumoral, várias pesquisas na química de coordenação foram impulsionadas acarretando em uma gama de novos complexos com diferentes metais sintetizados.

Considerando as aplicações de compostos metálicos como fármacos, podemos citar o uso de compostos de gadolínio(III) como agentes de contraste em ressonância magnética, de tecnécio-99 na obtenção de imagens cardiovasculares, de ouro para tratamento de artrite reumatoide, de antimônio para tratamento da leishmaniose, de bismuto para tratar úlceras estomacais causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*, do nitroprussiato de sódio, um complexo de ferro(III), usado no tratamento da hipertensão, dentre outros (BERALDO, 2005; ROCHA *et al.*, 2011).

Além disso, alguns íons metálicos também são importantes para vários processos biológicos. O vanádio, o molibdênio e o manganês, por exemplo, são encontrados em algumas enzimas; o cobalto faz parte da estrutura da vitamina B₁₂; o cobre e o ferro

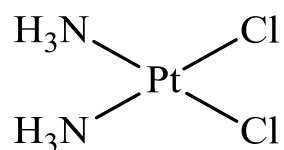
possuem papéis importantes em sistemas de transferências de elétrons, armazenamento e transporte de O₂ (HOUSECROFT; SHARPE, 2013).

1.2 Complexos de platina

1.2.1 Cisplatina

Cisplatina ou *cis*-[(diaminodicloro)platina(II)] é um composto quadrado planar de cor amarela, insolúvel em água que apresenta atividade antitumoral. Sua atividade citotóxica foi demonstrada por Barnett Rosenberg e colaboradores na década de 60, quando começaram uma investigação dos possíveis efeitos de um campo elétrico sobre a bactéria *Escherichia coli* utilizando dois eletrodos de platina. No experimento, Rosenberg percebeu que ocorria uma inibição no crescimento das bactérias. A priori, achava-se que o fato era devido à passagem de corrente elétrica, mas essa hipótese foi logo descartada, visto que a atividade antibacteriana foi posteriormente associada aos compostos de platina liberados pelos eletrodos, na qual a cisplatina foi a espécie mais ativa. A cisplatina foi submetida a testes clínicos de fase I em 1971, sendo aprovada para o tratamento de câncer de próstata em 1978. Desde então, esse composto é o mais utilizado para diversos casos de câncer (ROSENBERG *et al.*, 1965; ROSENBERG *et al.*, 1969; ALDERDEN, 2006; GÓMEZ-RUIZ *et al.*, 2012).

Figura 1. Estrutura da cisplatina.



Fonte: A autora.

Apesar de todo sucesso clínico, a cisplatina apresenta baixa estabilidade, além de efeitos indesejáveis quanto ao seu emprego medicinal. Tais efeitos incluem a baixa seletividade na sua ação dentro do organismo, pois age tanto em células saudáveis como em células doentes do indivíduo, bem como uma resistência intrínseca ou adquirida ao fármaco ao longo do tratamento. Com isso, há o surgimento de diversos danos colaterais como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ototoxicidade e neurotoxicidade, distúrbios

gastrointestinais, supressão da medula óssea, perda de cabelo e anemia. Devido a esses efeitos indesejáveis, surge então a necessidade pela busca de complexos alternativos mais eficientes e seguros (MEDICI *et al.*, 2015; NEVES; VARGAS, 2011).

1.2.2 Outros complexos de platina

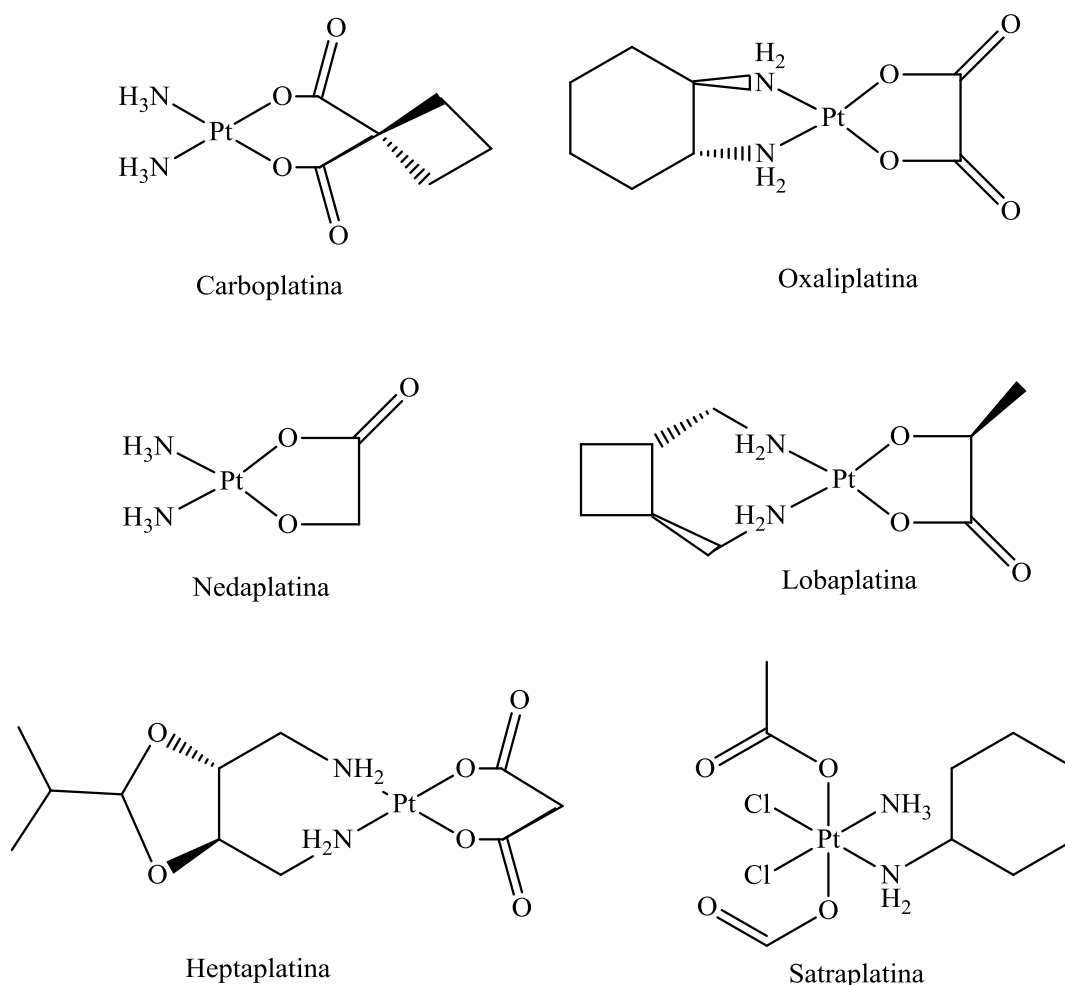
A descoberta da cisplatina motivou pesquisadores a sintetizarem vários complexos análogos ou não a esta. Dentre os compostos mais conhecidos estão a carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina e satraplatina (Figura 2) (MEDICI *et al.*, 2015).

A carboplatina ou cis-diamino(2-ciclobutano-dicarboxilato)platina(II) é um complexo de segunda geração que foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) em 1985. Possui em sua estrutura um ligante carboxilato ao invés dos cloretos. A presença do carboxilato torna a carboplatina mais solúvel em água e mais estável quando comparada a cisplatina. Consequentemente é menos tóxica e pode ser empregada em doses maiores. Contudo, os adutos formados com o ADN são os mesmos em relação à cisplatina, apresentando semelhante resistência do tumor ao fármaco. A carboplatina é usada principalmente no tratamento de câncer de ovário, além de carcinomas de pulmão (NEVES; VARGAS, 2011; DILRUBA; KALAYDA, 2016).

A oxaliplatina é da terceira geração de análogos e foi desenvolvida com a finalidade de melhorar a resistência observada à cisplatina e carboplatina. Tem em sua estrutura, além dos ligantes carboxilatos, o grupo carreador DACH (diamino-ciclohexano). Com isso, os adutos de platina formados não são reconhecidos pelo sistema de reparo do ADN. Dessa forma, esse fármaco se torna ativo para células resistentes à cisplatina. Além disso, o ligante DACH é mais lipofílico, aumentando sua absorção passiva no organismo. A oxaliplatina é muito usada para câncer de colorretal (NEVES; VARGAS, 2011; DILRUBA; KALAYDA, 2016).

Além desses complexos, existem outros também aprovados como a nedaplatina, a lobaplatina e a heptaplatina, porém são comercializados apenas no Japão, China e Coreia, respectivamente (DILRUBA; KALAYDA, 2016). Existem também complexos octaédricos de Pt(IV), como é o caso da satraplatina, que apresenta ligantes do tipo acetato em posições axiais e que encontra-se em fase de testes clínicos (CHOY; PARK; YAO, 2008).

Figura 2. Complexos análogos de platina com atividade anticancerígena.



Fonte: A autora.

1.3 Complexos de paládio

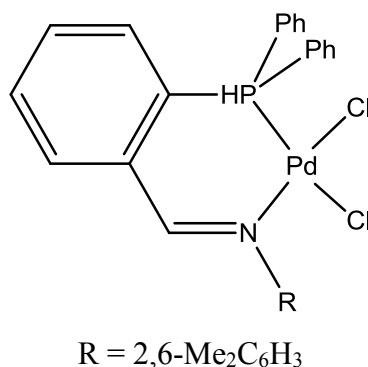
Complexos de Pd(II) e Pt(II) são quimicamente semelhantes, pois possuem configuração eletrônica com 8 elétrons na camada d, o que gera compostos de coordenação com geometria quadrado planar de spin baixo. Devido a essa semelhança, despertou-se o interesse para complexos de paládio aplicados também como agentes quimioterápicos (HOUSECROFT; SHARPE, 2013). Apesar das semelhanças, os metais de paládio e platina também possuem algumas diferenças, dentre elas está a cinética de reação e a solubilidade, onde o paládio apresenta maior labilidade gerando complexos mais reativos e mais solúveis no meio reacional. Devido a essa alta reatividade, fármacos

à base de paládio podem rapidamente se hidrolisar no plasma sanguíneo antes de atingir o alvo, as células cancerosas, o que confere maior toxicidade (MEDICI *et al.*, 2015).

Para ajustar essa cinética elevada, pode-se utilizar como ligantes carreadores grupos quelantes volumosos contendo átomos doadores de elétrons que irão se coordenar fortemente ao metal, conferindo maior estabilidade ao composto. O íon paládio(II) é considerado um ácido macio que pode se ligar a bases macias contendo, por exemplo, átomos de enxofre ou nitrogênio que formam complexos mais estáveis. Dessa forma, sintetizaram-se muitos complexos de paládio com ligantes doadores do tipo tiossemicarbazonas, aminas estericamente impedidas e fosfinas, que apresentaram atividade contra vários tipos de tumores, bactérias e fungos, sendo em alguns casos mais eficazes que os análogos da cisplatina (MEDICI *et al.*, 2015, GAROUFIS; HADJIKAKOU; HADJILIADS, 2009).

Motswainyana e colaboradores descreveram complexos de Pd(II) com ligantes imino-fosfinas, que foram analisados *in vitro* contra o câncer de mama humano (MCF-7) e câncer de cólon humano (HT-29). Estes ligantes volumosos geram impedimento estérico, na qual podem impedir a aproximação axial ao metal, além do aumento da seletividade à ligação do DNA. O composto Dicloro-[2-difenilfosfino-benzilideno)-2,6-dimetilfenilen-amina] paládio(II) (Figura 3) foi o mais ativo e seletivo (CI₅₀ = 29 µM para MCF-7) (FANELLI *et al.*, 2016; MOTSWAINYANA *et al.*, 2013).

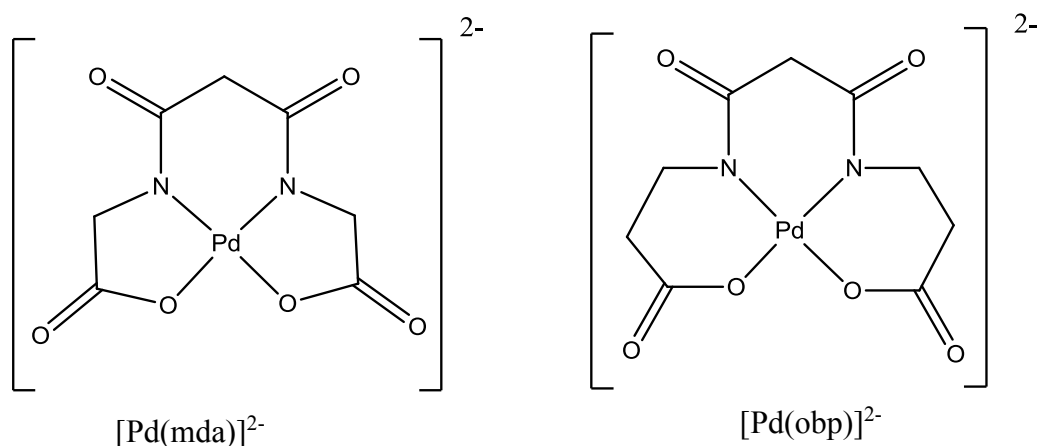
Figura 3. Estrutura do complexo Dicloro-[2-difenilfosfino-benzilideno)-2,6-dimetilfenilen-amina] paládio(II).



Fonte: A autora.

Seguindo a mesma linha, Matovi e colaboradores sintetizaram complexos de Pd(II) contendo um ligante O-N-N-O tetradentado (Figura 4). Os átomos de nitrogênio se referem às amidas secundárias desprotonadas fortemente ligadas ao metal, e os átomos de oxigênio aos dois ânions carboxilatos, que serão substituídos pelas bases nitrogenadas referentes ao ADN formando adutos. Os compostos aniônicos $[\text{Pd}(\text{mda})]^{2-}$ e $[\text{Pd}(\text{obp})]^{2-}$ (Figura 4) foram produzidos a partir dos ácidos malamido-*N, N*-diacético (mda) e oxamido-*N, N*-di-3-propiónico (obp), respectivamente e, exibiram elevada atividade citotóxica para diversas linhas de tumores, apresentando menor resistência *in vitro* do que a cisplatina. A partir de simulações de acoplamento dos compostos com o ADN, cálculos de DFT e as estruturas do cristal, provou-se que a interação com o ADN é realizada por ligações de hidrogênio. No caso de Pd-mda, também são formadas interações intracadeia (dentro da mesma cadeia) com o ADN (bases) (FANELLI *et al.*, 2016; MATOVI, *et al.*, 2013).

Figura 4. Estruturas dos complexos aniônicos $[\text{Pd}(\text{mda})]^{2-}$ e $[\text{Pd}(\text{obp})]^{2-}$.



Fonte: A autora.

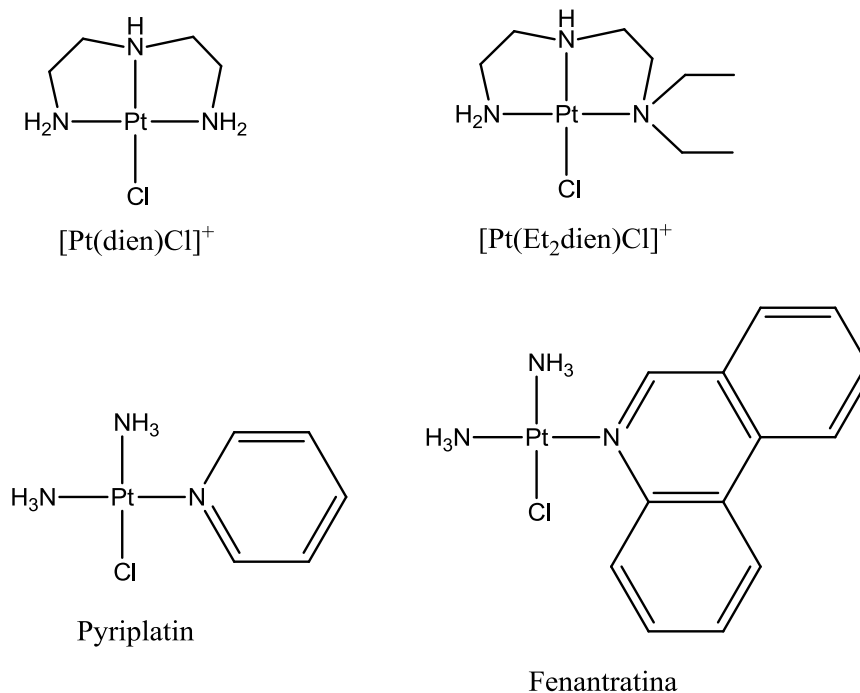
Compostos de Pd(II) contendo tiosemicarbazonas também são promissores, pois apresentam potencial antiviral e citotóxico. Os compostos tiosemicarbazonas se ligam ao metal de forma bidentada através dos átomos de nitrogênio e enxofre. Dentre os compostos testados para atividade antiamebica utilizando a cepa HM1: IMSS de *Entamoeba histolytica*, os complexos de Pd(II) se mostraram mais eficazes do que seus ligantes isolados (GAROUFIS; HADJIKAKOU; HADJILIADS, 2009).

1.4 Ligantes aminados

O mecanismo de ação de um complexo metálico no organismo está diretamente vinculado aos seus grupos carreadores e de saída, por isso a escolha desses deve ser feita considerando suas propriedades químicas, como exemplo, comportamento reativo e potenciais sítios de coordenação, onde compostos quelantes com dois ou mais sítios podem gerar complexos mais estáveis. As aminas são, por sua vez, muito utilizadas como ligantes carreadores pelo fato de serem termodinâmica e cineticamente inertes, em comparação a outros compostos, o que contribui para que o fármaco atinja seu alvo biológico. Na literatura, observa-se um amplo uso de aminas, que incluem as de cadeias normais e ramificadas, as alicíclicas, as heterocíclicas, com cadeias aromáticas, as aminopiridinas, dentre outras. A adição de aminas a complexos quimioterápicos foi impulsionada com a descoberta da cisplatina que possui dois grupamentos amina em sua estrutura (FONTES; ALMEIDA; NADER, 1996).

Considerando complexos contendo ligantes amina, temos como exemplo complexos de platina(II) com ligantes heterocíclicos cloreto de cis-diamina(piridina)cloroplatina(II) (Pyriplatin) e fenantratina, que formam adutos monofuncionais com ADN e inibem significativamente a reprodução de células cancerígenas. Seguindo a mesma linha, tem-se outros dois complexos semelhantes ligados por triaminas, $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{Et}_2\text{dien})\text{Cl}]^+$ (Figura 5). Como estratégia de melhoria dos compostos, as aminas utilizadas possuem impedimento estérico, na qual aumenta-se o volume do ligante para prevenir a inativação do medicamento por reações com proteínas do plasma, por exemplo. Ligantes volumosos também podem mudar o modo de interação do complexo com o ADN (MONROE *et al.*, 2018).

Figura 5. Estruturas dos complexos cis-diamina(piridina)cloroplatina(II) (Pyriplatin), fenantratina, $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ e $[\text{Pt}(\text{Et}_2\text{dien})\text{Cl}]^+$.

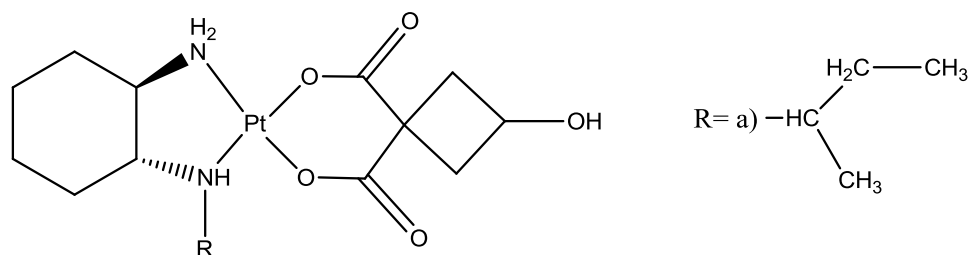


Fonte: A autora.

Tais complexos possuem propriedades diferentes da cisplatina, pois são capazes de inibir a evolução do tumor sem produzir os efeitos colaterais comuns ao fármaco cisplatina (MONROE *et al.*, 2018).

Fang *et al.* e colaboradores produziram complexos de Pt(II) com ligantes N doadores do tipo N-monoalquil 1R,2R-diaminociclohexano e 3-hidroxíciclobutano-1,1-dicarboxilato. Dentre eles, o complexo [(1R,2R)-N-(2-Butil)-1,2-ciclo-hexanodiamina-N,N'] (3-hidroxi-1,1-ciclobutanodicarboxilato-O,O') platina (II) com o grupo R = a) sec-butil (Figura 6) (Complexo **1d**) se mostrou mais ativo, com maior citotoxicidade quando comparado a carboplatina e a oxaliplatina, contra as linhas celulares MCF-7 de carcinoma de mama humano e linhas de células de pulmão humanas A549 (FANG *et al.*, 2013).

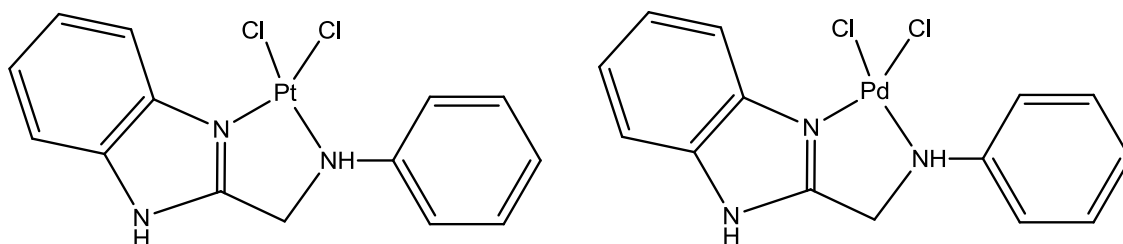
Figura 6. Estrutura do Complexo **1d** de Pt(II).



Fonte: A autora.

Estudos de citotoxicidade foram realizados para complexos de Pd(II) e Pt(II) coordenados ao ligante 1H-benzimidazol-2-ilmetil-N-fenilamina (L) (ABDEL GHANI; MANSOUR, 2011). Tais complexos, que são do tipo $[Pd(L)Cl_2]$ e $[Pt(L)Cl_2]$ (Figura 7) apresentaram características interessantes em relação às suas propriedades físico-químicas e estruturais. Quanto à atividade, eles apresentaram atividade antitumoral moderada contra cancro de mama MCF-7, carcinoma do cólon HCT e carcinoma hepatocelular humano Hep-G2 (ABDEL GHANI; MANSOUR, 2011).

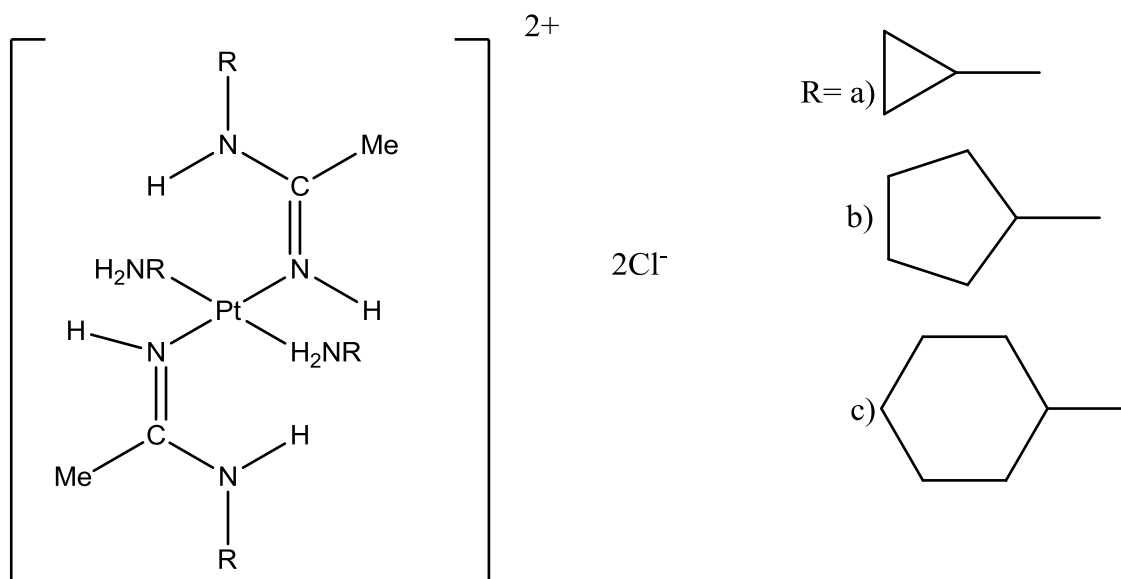
Figura 7. Estrutura dos complexos de Pt(II) e Pd(II) com o ligante 1H-benzimidazol-2-ilmetil-N-fenilamina.



Fonte: A autora.

De acordo com Marzano *et al.*, complexos de platina(II) bis-catiônicos (cátions com duas cargas positivas) do tipo $trans-[Pt(amina)_2(Z-amidina)_2]^{2+}[Cl^-]_2$ (Figura 8) contendo aminas apresentaram boa atividade antitumoral (MARZANO *et al.*, 2010).

Figura 8. Estrutura dos complexos *trans* de Pt(II) com as aminas ciclopropilamina(R= a), ciclopentilamina(R= b) e ciclohexilamina(R= c).



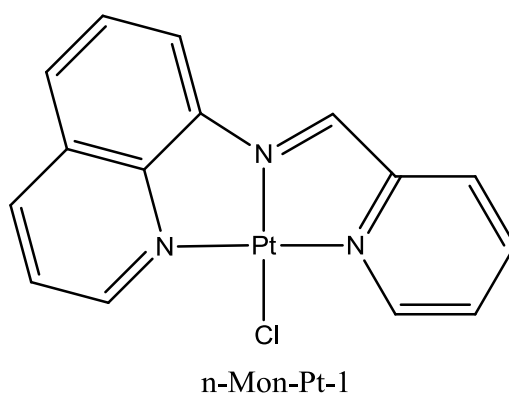
Fonte: A autora.

As aminas utilizadas nesses complexos são volumosas e com isso podem interferir na cinética do composto, diminuindo sua velocidade de hidrólise dentro do organismo. Ambos os complexos mostraram significativa atividade antitumoral *in vitro*. O complexo contendo aminas ligadas ao maior grupo R(ciclohexil) foi o mais ativo, superando a cisplatina e a resistência MDR (resistência à múltiplas drogas), além de reduzir significativamente o crescimento das células cancerígenas, em testes *in vivo*, para camundongos C57BL com carcinoma de pulmão de Lewis sem efeitos colaterais adversos (MARZANO *et al.*, 2010).

Segundo Wang *et al.*, compostos monofuncionais de platina, em que cada átomo de platina faz apenas uma ligação com o ADN, são candidatos promissores a fármacos antitumorais, que agem com mecanismos distintos da cisplatina. O complexo n-Mon-Pt-1 (Figura 9) exibiu uma maior citotoxicidade contra as linhas de cancro adenocarcinoma pulmonar humano A549 do que a cisplatina. De acordo com os testes, foi proposto que a atividade desse composto provém de suas interações com o ADN e proteínas, através dos ligantes planares de quinolina e do centro metálico de platina. Além disso, o composto n-Mon-Pt-1 apresentou menor fator de resistência (RF) de 1,28 em relação à cisplatina com valor de 7,12. Com a mudança na configuração espacial do complexo, devido ao ligante derivado de quinolina coordenado, foram observados diferentes mecanismos de ação do

composto em relação às células cancerígenas, melhorando sua atividade antineoplásica (WANG *et al.*, 2018).

Figura 9. Estrutura do complexo monofuncional com derivado de quinolina n-Mon-Pt-1.



Fonte: A autora.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de novos complexos utilizando um ligante aminado. Mais especificamente:

- i) Sintetizar novos complexos de paládio(II) e platina(II) utilizando o ligante 1,4-Benzodioxano-6-amina (AL).
- ii) Caracterizar os novos complexos por meio de análise elementar, condutimétrica, termogravimétrica, espectrometria de massas com ionização por “eletrospray” (ESI-MS), como também pelas técnicas espectroscópicas de IV, UV-Vis e RMN.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Matérias Primas

Os ligantes orgânicos, os sais metálicos e os solventes utilizados foram adquiridos pelas empresas Sigma-Aldrich e Vetec. Todos os outros compostos químicos utilizados foram obtidos de diferentes fontes, tendo estes produtos grau de pureza analítico.

3.3 Equipamentos

3.3.1 Análise Elementar (CHN)

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram obtidas utilizando o equipamento Perkin-Elmer, modelo 2400 (série II) CHNS/O Elementar Analyser, do Laboratório Multiusuário do Instituto de Química – UFU.

3.3.2 Análise Condutimétrica

As medidas de condutividade molar foram realizadas utilizando um condutivímetro 4MP da Tecnal, com uma constante de célula de $0,9351 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. Foram utilizadas soluções de concentração 10^{-3} M dos complexos em metanol ($\Lambda_M = 2,33 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) ou dimetilsulfóxido (DMSO) ($\Lambda_M = 0,77 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) grau espectroscópico.

3.3.3 Espectrofotometria de absorção na região do UV-vis

Os espectros de absorbância na região do UV-vis foram obtidos através do uso do espectrofotômetro Shimadzu UV-2501 PC, na região compreendida entre 200 a 800 nm, utilizando soluções de concentração 10^{-5} M em metanol e acetonitrila.

3.3.4 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range-MIR da Perkin Elmer. As análises foram realizadas no estado sólido, com o auxílio do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal diamante, na região compreendida entre 200 a 4000 cm^{-1} .

3.3.5 Análise Termogravimétrica

As análises termogravimétricas foram realizadas em um aparelho Shimadzu TGA-50, utilizando-se aproximadamente 6,0 mg de cada amostra armazenadas em um cadinho de alumínio. As amostras foram aquecidas a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, desde a temperatura ambiente até 600 $^{\circ}\text{C}$, em uma atmosfera dinâmica de nitrogênio com uma vazão de 50 mL min^{-1} .

3.3.6 Espectrometria de massas em alta resolução com ionização por electrospray (HRESIMS)

Os espectros de massas para os complexos sintetizados foram obtidos utilizando um espectrofotômetro de massa de alta resolução micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics), com o uso da ionização por electrospray (ESI), em colaboração com o Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes (Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP) e o Prof. Dr. Marcos Pivatto (IQ-UFU). As amostras foram solubilizadas em metanol/água e inseridas utilizando uma seringa (100 μL) adaptada a uma bomba de infusão direta com fluxo de 5 $\mu\text{L min}^{-1}$. As análises foram obtidas no modo positivo e as medidas de m/z teóricas para os complexos foram calculadas através do software ChemDraw Ultra 12.0.

3.3.7 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker (400 MHz), modelo Ascend 400. As amostras foram solubilizadas em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) e os deslocamentos químicos representados em $\delta(\text{ppm})$, tendo o tetrametilsilano como referência para os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2 Síntese dos complexos

Os complexos **I** e **II** foram obtidos a partir dos respectivos sais, K_2PtCl_4 (0,25 mmol, 0,1037g) e K_2PdCl_4 (0,25 mmol, 0,0816g), previamente dissolvidos em água. Posteriormente, adicionou-se a esta solução 0,50 mmol (0,0756g) do ligante 1,4-benzodioxan-6-amina (Ligante AL), previamente dissolvido em uma quantidade mínima de metanol. A mistura foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação constante por 24 horas. Após este período, observou-se a formação de sólidos de coloração marrom (complexo **I**) e amarelo (complexo **II**) que foram isolados, lavados com metanol e éter etílico e guardados sob pressão reduzida.

Por sua vez, o complexo **III** foi sintetizado a partir do complexo precursor $\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})_2(\text{Cl})_2$ (0,19 mmol, 0,0839g) previamente dissolvido em água a 50 °C. Após a dissolução, desligou-se o aquecimento e adicionou-se 0,19 mmol (0,0311g) do ligante 1,4-benzodioxan-6-amina (AL) previamente dissolvido em uma quantidade mínima de metanol. A solução final foi deixada à temperatura ambiente sob agitação constante por 24 horas. Após este período, um sólido de cor marrom claro (complexo **III**) foi isolado, lavado com água, metanol e éter etílico e seco sob pressão reduzida.

(a) Complexo (**I**) ou $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2(\text{Cl}_2)]$

Rendimento: 93%. Cor: Amarelo. M.M (g mol^{-1}): 479,6511. Dados de análise elementar calculados para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2(\text{Cl}_2)]$: C, 40,06; H, 3,78; N, 5,84%; Encontrado: C, 39,40; H, 3,78; N, 5,59%. HRESIMS (Metanol), m/z 442,9969 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ (calculado para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2\text{Cl}]^+$, 442,9984 (Δ 3,39ppm)). IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3304, 3245, 3128, 3102, 3058, 3041, 3006, 2970, 2952, 2926, 2895, 1604, 1554, 1510, 1472, 1445, 1386, 1322, 1298, 1282, 1263, 1239, 1204, 1161, 1126, 1102, 1063, 1045, 950, 914, 889, 869, 818, 797, 765, 738, 724, 713, 644, 617, 548, 509, 489, 460, 421, 356, 340, 301, 235. UV-Vis (Acetonitrila), $\lambda_{\text{máx.}}(\epsilon) = 227,84 (3,2 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1})$, 311,7 ($0,8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) nm. $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO}) = 2,00 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

(b) Complexo (**II**) ou $[\text{Pt}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2(\text{Cl}_2)]$

Rendimento: 86%. Cor: Marrom. M.M (g mol^{-1}): 568,3091. Dados de análise elementar calculados para $[\text{Pt}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2(\text{Cl}_2)]$: C, 33,81; H, 3,19; N, 4,93%; Encontrado: C, 33,71;

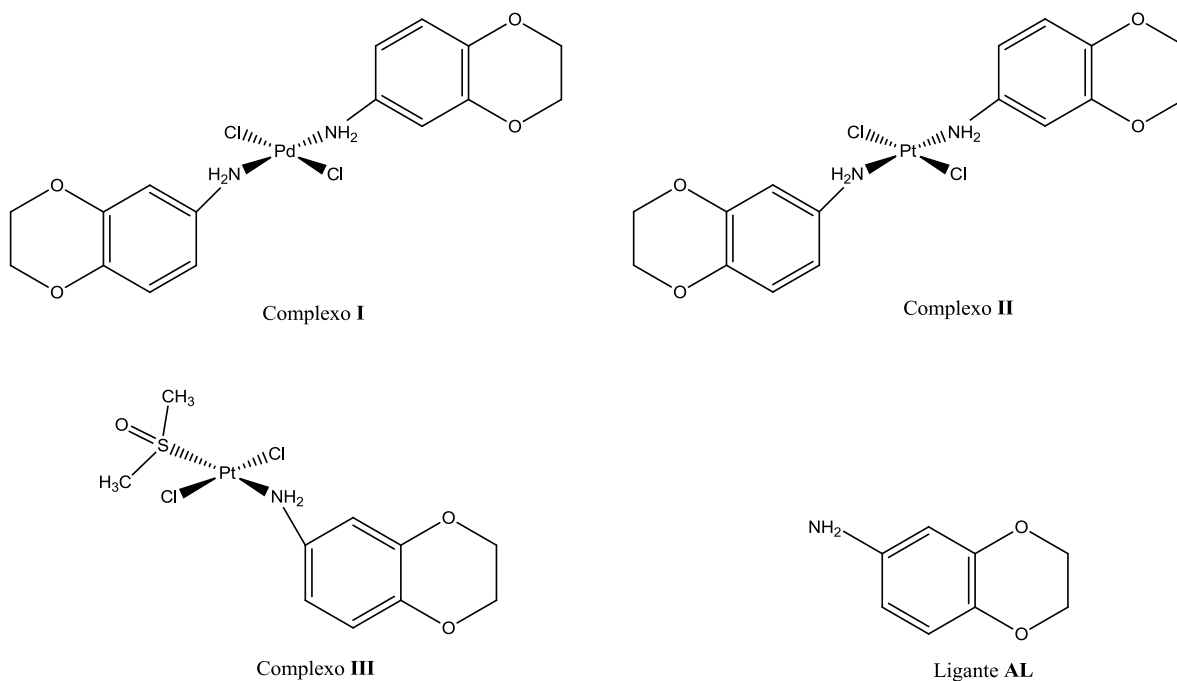
H, 3,06; N, 4,88%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3254, 3197, 3126, 3006, 2986, 2940, 2920, 2872, 2756, 1613, 1588, 1561, 1506, 1465, 1446, 1386, 1298, 1260, 1238, 1197, 1173, 1145, 1123, 1060, 1044, 951, 915, 885, 858, 814, 803, 756, 735, 713, 647, 625, 551, 535, 518, 488, 461, 420, 357, 335, 321, 291, 232. UV-Vis (Acetonitrila), $\lambda_{\text{máx.}}(\epsilon) = 254,14 (0,8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1})$, 288,84 ($0,8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) nm. $\Lambda_{\text{M}}(\text{DMSO}) = 0,99 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

(c) Complexo (III) ou $[\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)(\text{Cl}_2)]$

Rendimento: 99%. Cor: Marrom claro. M.M (g mol^{-1}): 495,2800. Dados de análise elementar calculados para $[\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)(\text{Cl}_2)]$: C, 24,25; H, 3,05; N, 2,83%; Encontrado: C, 24,60; H, 3,42; N, 2,98%. IV (ATR), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3236, 3207, 3191, 3119, 3028, 3008, 2985, 2971, 2939, 2921, 2881, 1594, 1509, 1465, 1446, 1415, 1396, 1385, 1363, 1325, 1317, 1297, 1259, 1248, 1218, 1204, 1176, 1146, 1116, 1061, 1047, 1020, 973, 954, 932, 915, 885, 860, 822, 767, 750, 731, 712, 693, 643, 629, 547, 522, 486, 456, 440, 376, 344, 316, 264, 228. UV-Vis (Metanol), $\lambda_{\text{máx.}}(\text{nm}) = 227,8(3,2 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1})$, 311,7($0,8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$). $\Lambda_{\text{M}}(\text{Metanol}) = 8,64 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram sintetizados novos complexos de platina(II) e paládio(II) com o ligante aminado 1,4-benzodioxan-6-amina (Ligante AL), de acordo com a rota sintética descrita na seção experimental. A Figura 1 apresenta as estruturas propostas dos complexos obtidos e do ligante (AL). Os complexos são estáveis ao ar, à luz e são solúveis em acetonitrila e dimetilsulfóxido (DMSO). A caracterização dos compostos metálicos se deu por análise elementar, condutimétrica, termogravimétrica, por espectrometria de massas com ionização por *eletrospray*, como também pelas técnicas espectroscópicas UV-Vis, IV e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt . As técnicas espectroscópicas indicam que o ligante aminado se coordena aos metais através do átomo de nitrogênio, que é seu potencial sítio de coordenação.

Figura 10. Estruturas dos complexos **I**, **II**, e **III** sintetizados e estrutura do ligante (AL).

Fonte: A autora.

4.1 Análise elementar

Os resultados obtidos por análise elementar (CHN) (Tabela 1) estão de acordo com as estruturas propostas. Pode-se inferir também que os compostos metálicos apresentam alta pureza, visto que os desvios encontrados foram inferiores a 0,7 %.

Tabela 1 - Dados de análise elementar para os complexos sintetizados.

Complexo	C _{teór.} (%)	C _{exp.} (%)	H _{teór.} (%)	H _{exp.} (%)	N _{teór.} (%)	N _{exp.} (%)
I	40,06	39,40	3,78	3,78	5,84	5,59
II	33,81	33,71	3,19	3,06	4,93	4,88
III	24,25	24,60	3,05	3,42	2,83	2,98

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2 Análises condutimétrica

Os dados de condutividade molar (Λ_M) para soluções 10^{-3} M dos complexos (em DMSO ou metanol à temperatura ambiente) são apresentados na Tabela 3. Os valores encontrados foram inferiores ao eletrólito padrão 1:1, nos diferentes solventes. Assim, de acordo com os dados da literatura apresentados na Tabela 2 (Geary, 1971 e Velho, 2006), pode-se inferir que os compostos são neutros (Tabela 3).

Tabela 2 - Medidas de condutividade para eletrólitos em diferentes solventes.

Solvente	Eletrólito	Faixa - Geary ($\text{Ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$)	Faixa - Velho ($\text{Ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$)
Metanol	1:1	80 – 115	62 – 123
DMSO	1:1	-	20 – 62

Fonte: Geary (1971) e Velho (2006)

Tabela 3 - Medidas de condutividade molar para os complexos sintetizados.

Complexo	Λ_M ($\text{Ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$)	Solvente
I	2,00	DMSO
II	0,99	DMSO
III	8,64	Metanol

Fonte: Dados da pesquisa.

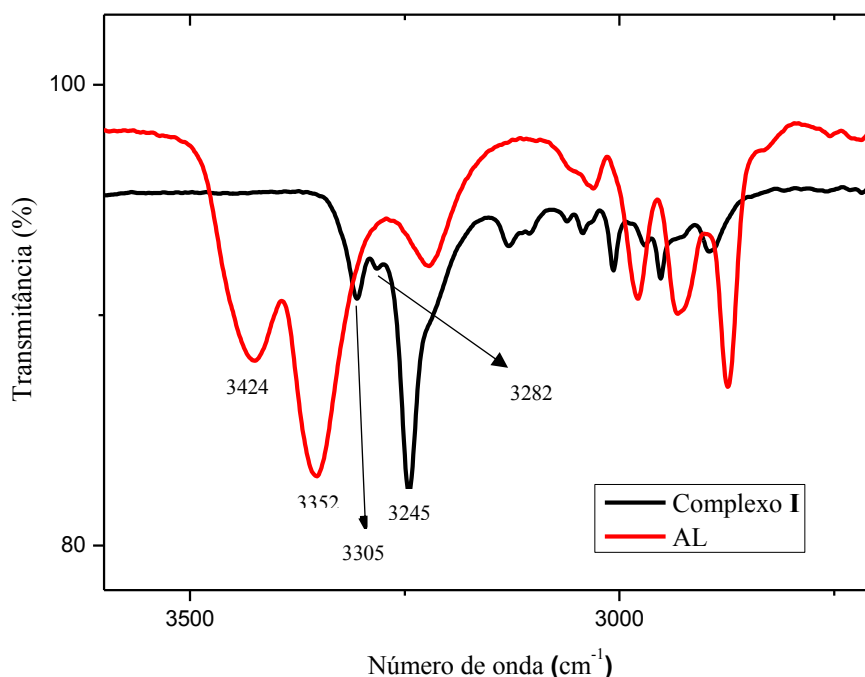
4.3 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os complexos metálicos e seus ligantes foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho (IV) a fim de se inferir o modo de coordenação. Para o ligante, as principais bandas de absorção foram encontradas em 3424 e 3352 cm^{-1} que são referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos, respectivamente, da ligação N-H, 1504 cm^{-1} para o dobramento N-H, 1310 cm^{-1} para o estiramento C-N e, em 1203 e 1062 cm^{-1} para as bandas características do grupo metóxi. As bandas referentes à ligação N-H são os mais

relevantes para a análise, pois representa o sítio de coordenação do ligante. Estas atribuições estão de acordo com a literatura (NAKAMOTO, 1997; PAVIA *et al*, 2010).

Os espectros no infravermelho dos complexos mostraram que as bandas referentes ao grupo NH_2 da amina foram deslocadas para uma frequência mais baixa nos complexos, confirmando que a coordenação ao íon metálico ocorre através deste grupo. Como exemplo, para o complexo **I**, o estiramento N-H ocorre em 3305, 3282 e em 3245 cm^{-1} (Figura 11). Comparadas ao ligante AL, estão deslocadas para menor número de onda, indicando a coordenação metal-ligante.

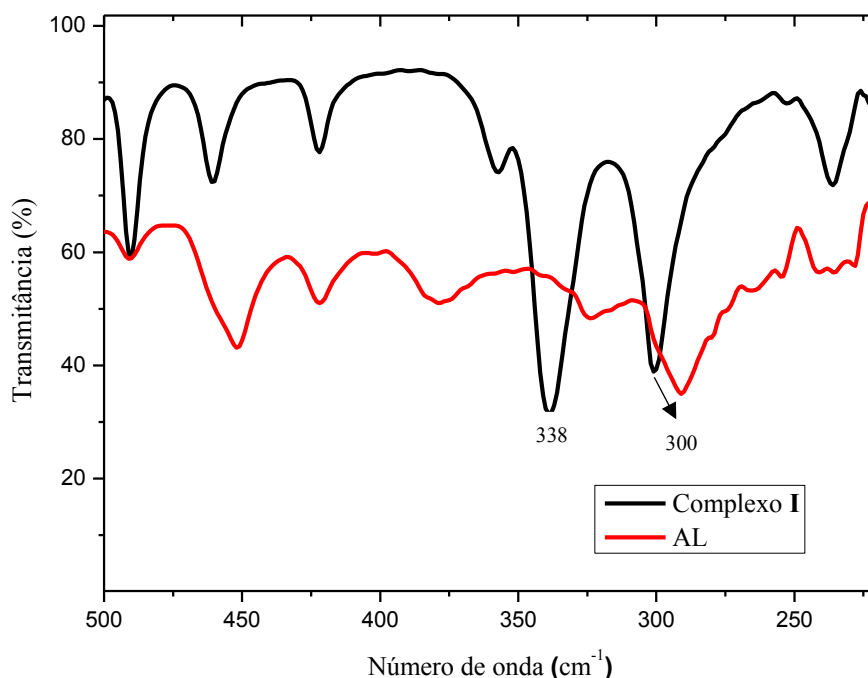
Figura 11. Espectro de IV para o complexo **I** expandido na região compreendida entre 3600 a 2700 cm^{-1} .



Fonte: Dados da pesquisa.

Além disso, para o complexo **I**, uma nova banda de absorção em 338 cm^{-1} , característica do estiramento Pd-N, caracteriza a isomeria *trans* do composto (Figura 12).

Figura 12. Espectro de IV para o complexo **I** expandido na região compreendida entre 500 e 220 cm^{-1} .



Fonte: Dados da pesquisa.

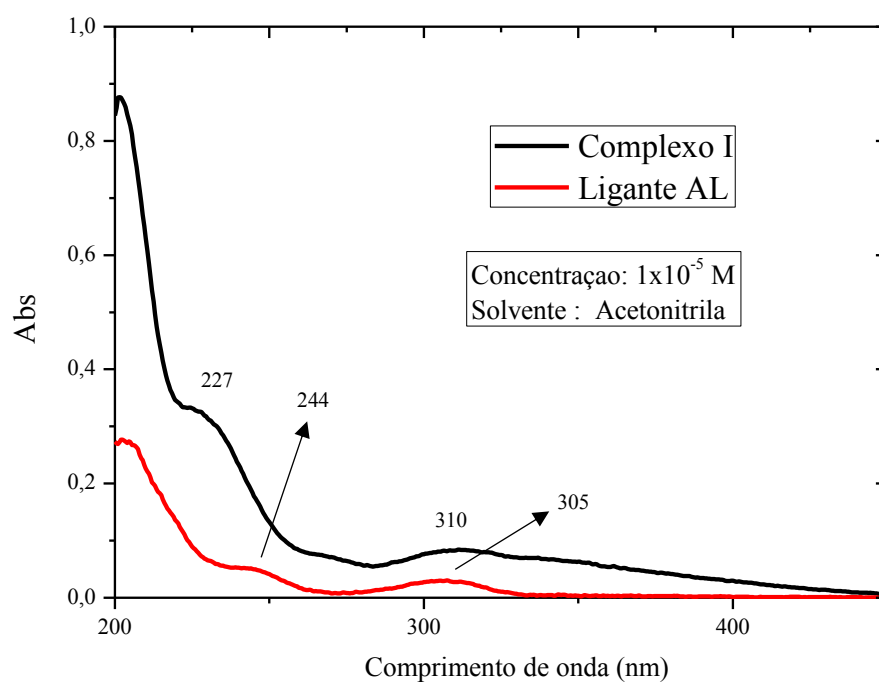
As bandas características do grupo metóxi permaneceram inalteradas, sugerindo que não há possibilidade de coordenação via átomo de oxigênio deste grupo. Os espectros dos complexos **II**, **III** e do ligante **AL** estão no anexo A.

4.4 Espectrofotometria de absorção na região do UV-vis

Os compostos sintetizados também foram caracterizados por UV-Vis utilizando acetonitrila como solvente e soluções com concentração 10^{-5} M. Nos espectros obtidos, as bandas observadas são as transições intra-ligante $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi$ ($\epsilon \approx 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) (PAVIA *et al*, 2010).

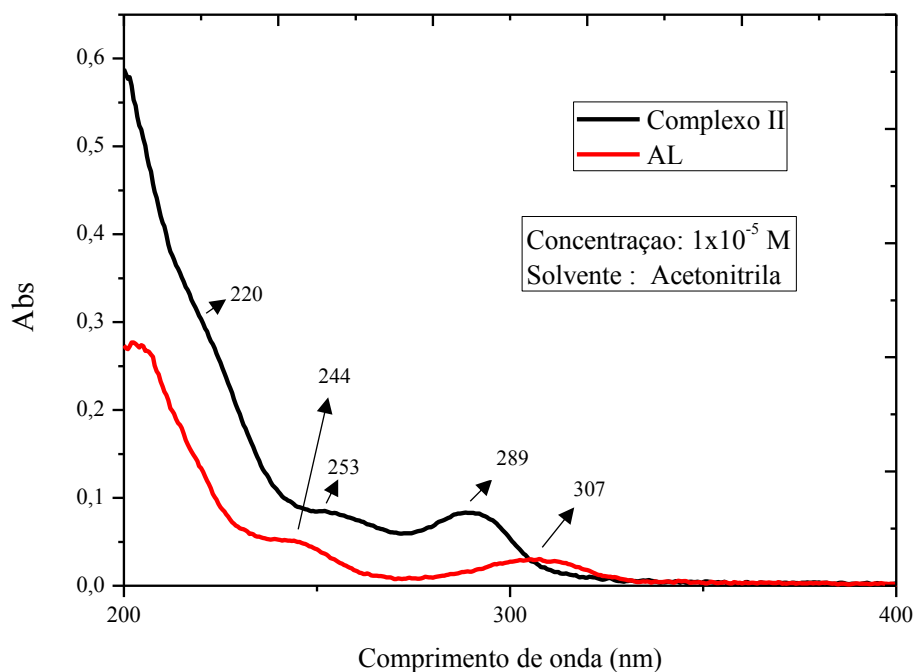
No que se refere aos complexos, observa-se um deslocamento batocrômico para o complexo **I** e hipsocrômico para o complexo **II** quando comparados ao ligante livre. Apesar do comportamento distinto, ambos os eventos evidenciam a formação dos complexos (HOUSECROFT; SHARPE, 2013; DE SOUZA *et al*, 2013).

Figura 13. Espectro de absorção na região do UV-vis para o complexo **I** e seu respectivo ligante.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 14. Espectro de absorção na região do UV-vis para o complexo **II** e seu respectivo ligante.

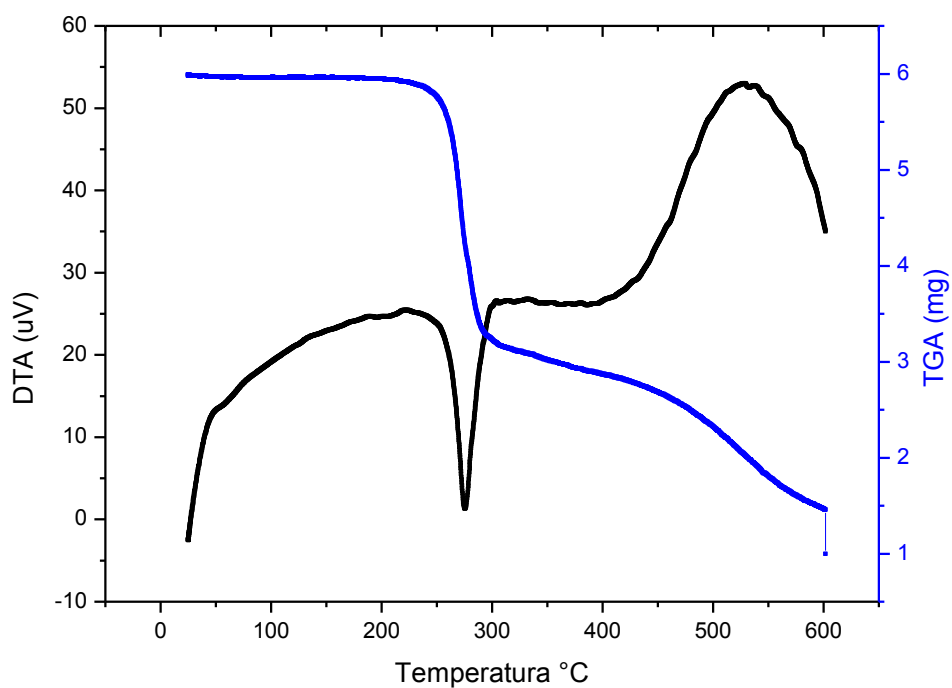


Fonte: Dados da pesquisa.

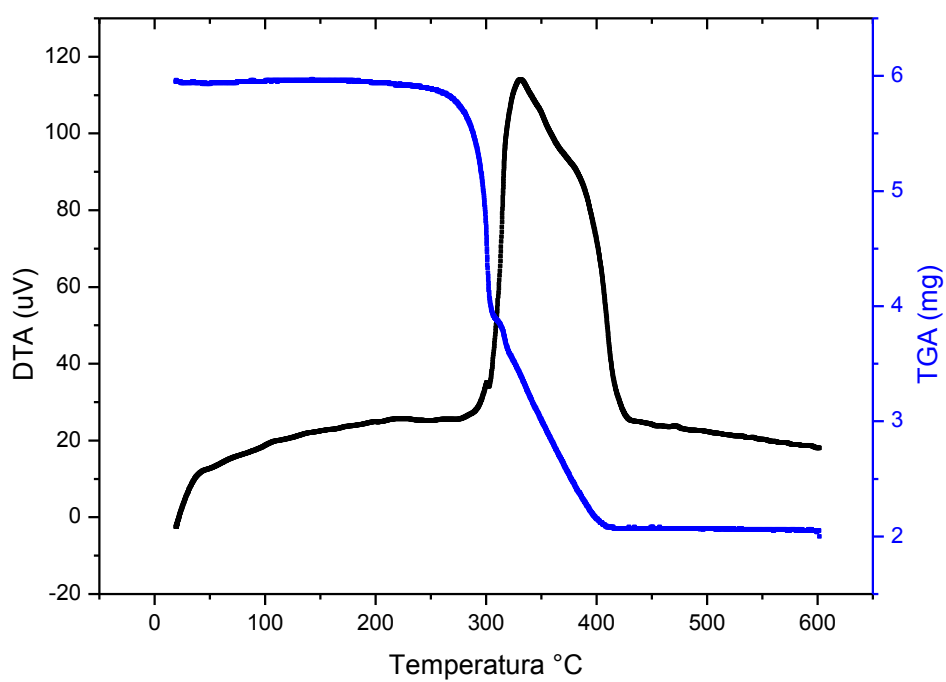
4.5 Análise Termogravimétrica

A estabilidade térmica dos complexos **I** e **II** foi analisada por meio das curvas TG/DTA. Com os dados da análise térmica termogravimétrica, é possível afirmar que ambos os complexos são estáveis e que não há presença de água ou solvente adsorvido nas amostras sólidas, uma vez que não há eventos de perda de massa até 200°C.

Especificamente para o complexo **I**, dois eventos de perda de massa entre 230 e 600 °C, um endotérmico em torno de 270 °C e outro exotérmico próximo de 525 °C, provavelmente se referem à perda dos ligantes e cloretos. Contudo, para determinar o resíduo seria necessário o emprego de temperaturas mais altas.

Figura 15. Curva TG/DTA para o complexo I.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 16. Curva TG/DTA para o complexo II.

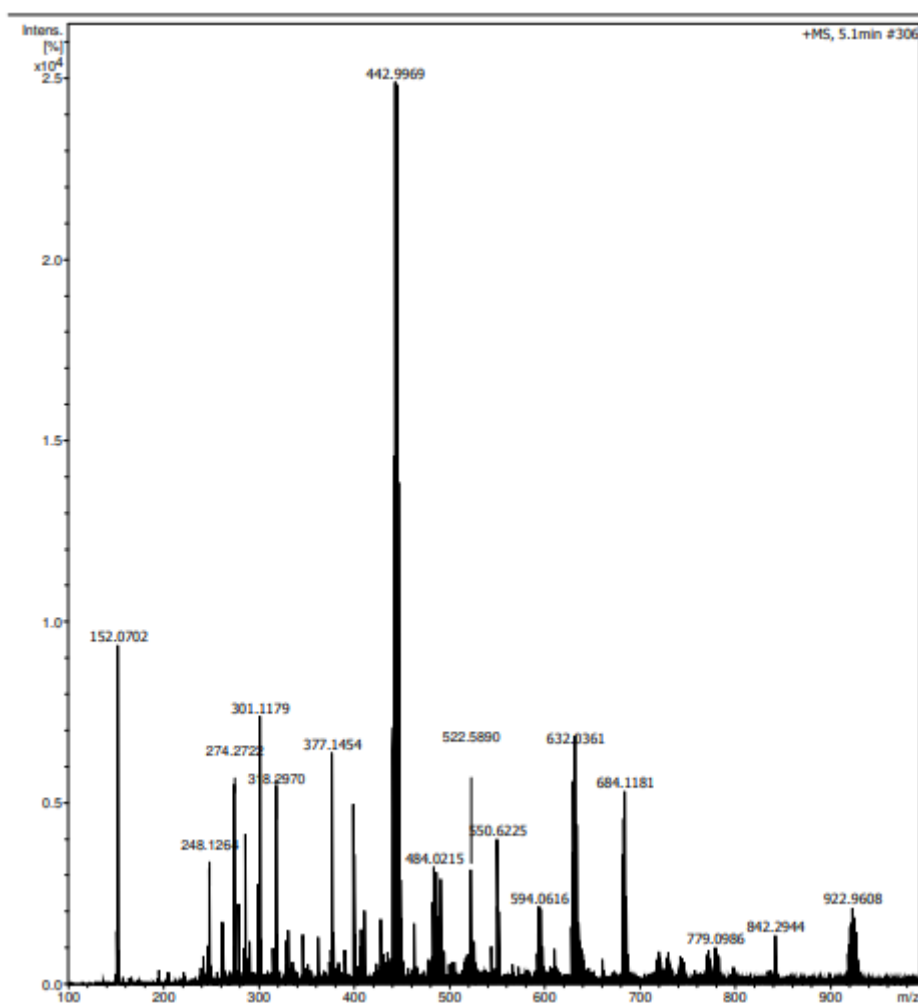
Fonte: Dados da pesquisa.

A curva TG/DTA para o complexo **II** revela dois eventos exotérmicos que podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo. Em 600 °C há um resíduo, 34,39 % em massa, que corresponde à platina elementar, de acordo com a estrutura proposta (% calculada para Pt = 34,33 %).

4.6 Espectrometria de Massas em alta resolução com ionização por *eletrospray*

O complexo **I** foi caracterizado por espectrometria de massas com a finalidade de confirmar sua estequiometria proposta $[\text{Pd}(\text{AL})_2\text{Cl}_2]$. Uma mistura metanol/água foi utilizada como solvente. O espectro foi registrado no modo positivo e um pico com m/z 442.9969 foi atribuído ao íon $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ (calculado para $[\text{Pd}(\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2)_2\text{Cl}]^+$, 442.9984 (Δ 3,39ppm)). Dessa forma, podemos concluir que os dados encontrados para o padrão isotópico experimental do complexo estão de acordo com o padrão teórico calculado.

Figura 17. Espectro de massas para o complexo **I**.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.7 RMN

No espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo **II**, observou-se um sinal em -2073 ppm, que é condizente com a esfera de coordenação PtCl_2N_2 .

5 CONCLUSÃO

Foram sintetizados três novos complexos metálicos de paládio(II) e platina(II) contendo aminas. Os espectros de RMN e IV sugerem que os íons paládio e platina se coordenam ao ligante de forma monodentada, via átomos de nitrogênio. Além disso, a análise por IV sugere que os compostos sintetizados possuem geometria *trans*. As curvas de TG/DTA indicam que os complexos apresentam estabilidade térmica até a temperatura de 200 °C e que não há presença de água ou solvente em sua composição. Os valores de análise elementar indicaram uma alta pureza dos compostos **I**, **II** e **III**. Os dados de condutividade molar encontrados em solução metanólica ou em dimetilsulfóxido indicam que os complexos são neutros. Considerando os resultados obtidos e a estruturas dos compostos sintetizados, podemos dizer que tais compostos possuem potencial para testes biológicos, tendo em vista a estabilidade e neutralidade em solução dos mesmos, além do fato de apresentarem semelhança ao fármaco cisplatina.

6 REFERÊNCIAS

ABDEL GHANI, N. T.; MANSOUR A. M. Structural and in vitro cytotoxicity studies on 1H-benzimidazol-2-ylmethyl-N-phenyl amine and its Pd(II) and Pt(II) complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 81, n. 1, p. 529-543, 2011.

ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The discovery and development of cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 5, p. 728-734, 2006.

BARILLO, D. J.; MARX, D. E. Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. **Burns**, v. 40, n. S1, p. S3–S8, 2014.

BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**. n. 6, p. 4-6, 2005.

BUCHWALOW, I.; BOECKER, W.; TIEMANN, M. The contribution of Paul Ehrlich to histochemistry: a tribute on the occasion of the centenary of his death. **Virchows Archiv**, v. 466, n. 1, p. 111–116, 2015.

CHOY, H.; PARK, C.; YAO, M. Current status and future prospects for satraplatin, an oral platinum analogue. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 6, p. 1633–1638, 2008.

DE SOUZA, G. D. et al. A New Complex of Palladium(II) With 2-Furoic Hydrazide: Synthesis, Characterization, Theoretical Calculations and Biological Studies. **Croatica Chemica Acta**, v. 86, n. 2, p. 201–206, 2013.

DILRUBA, S.; KALAYDA, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**. v. 77, n. 6, p.1103-1124, 2016.

FANELLI, M. et al. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.

FANG, L. et al. Platinum(II) complexes with N-monoalkyl 1R,2R-diaminocyclohexane derivatives as carrier ligands and 3-hydroxycyclobutane-1,1-dicarboxylate as a leaving group: Potent cytotoxicity and DNA binding ability. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 69, p 842-847, 2013.

FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G; NADER, L. A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**. v. 20, n. 4, p. 398-406, 1996.

GAROUFIS, A.; HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADS, N. Palladium coordination compounds as anti-viral, anti-fungal, anti-microbial and anti-tumor agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 9-10, p. 1384-1397, 2009.

GÓMEZ-RUIZ, S. et al. On the discovery, biological effects, and use of cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

HOUSECROFT, C.E.; SHARPE, A. G.; **Química Inorgânica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013. 2v.

KAUFFMAN, G. B. et al. Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin. **Platinum Metals Review**, v. 54, n. 4, p. 250–256, 2010.

MARZANO, C. et al. A New Class of Antitumor trans-Amine-Amidine-Pt(II) Cationic Complexes: Influence of Chemical Structure and Solvent on in Vitro and in Vivo Tumor Cell Proliferation. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 53, p. 6210–6227, 2010.

MATOVI, Z. D. et al. Antitumor effects of a tetradentate amido-carboxylate ligands and corresponding square-planar palladium(II) complexes toward some cancer cells . Crystal structure, DFT modeling and ligand to DNA probe Docking simulation. v. 121, p. 134–144, 2013.

MEDICI, S. et al. Nobel metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 284, p. 329-350, 2015.

MONROE, J. D. et al. Anti-cancer characteristics and ototoxicity of platinum(II) amine complexes with only one leaving ligand. **PLoS One**. v. 13, n. 3, p. 1-21, 2018.

MOTSWAINYANA, W. M. et al. Imino-phosphine palladium(II) and platinum(II) complexes: Synthesis, molecular structures and evaluation as antitumor agents, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 129, p. 112-118, 2013.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina (II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**. v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. Parte B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. 5. Ed. New York: Wiley, 1997.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4^a edição norte-americana [tradução Pedro Barros]. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

ROCHA, D. P. et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

ROSENBERG, B. et al. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v. 205, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.

WANG, F.; HUANG K.; FENG H.; CHEN Z.; LIU Y. New Platinum(II) agent induces bimodal death of apoptosis and autophagy against A549 cancer cell. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 129, n. March, p. 418-429, 2018.

7 ANEXOS

Anexo A: IV dos ligantes e complexos de Pd (II) e Pt (II)

Figura A1. Espectro no IV do complexo **I** e do ligante **L**, na região compreendida entre 4000 a 220 cm^{-1} .

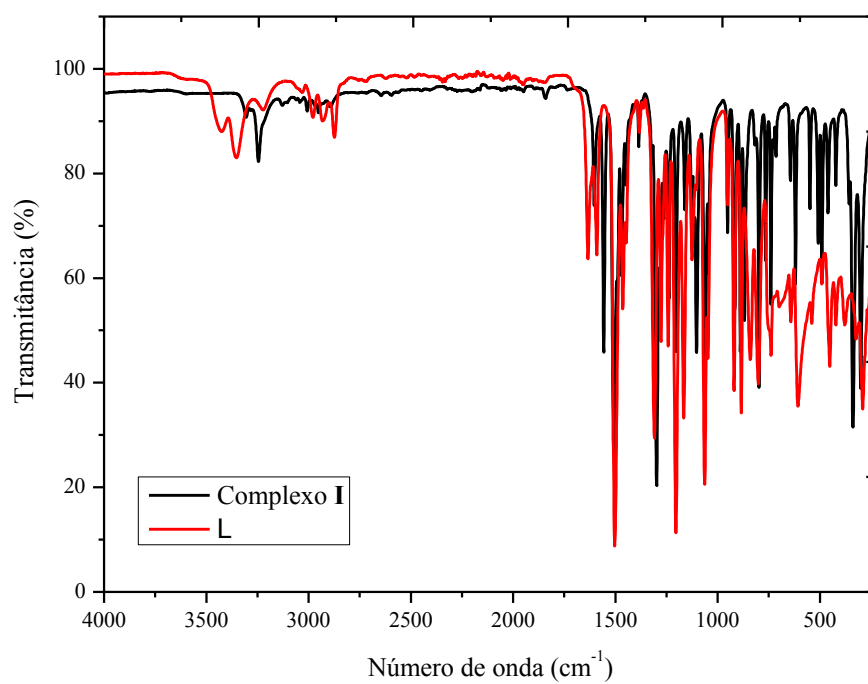


Figura A2. Espectro no IV do complexo **II** e do ligante **L**, na região compreendida entre 4000 a 220 cm^{-1} .

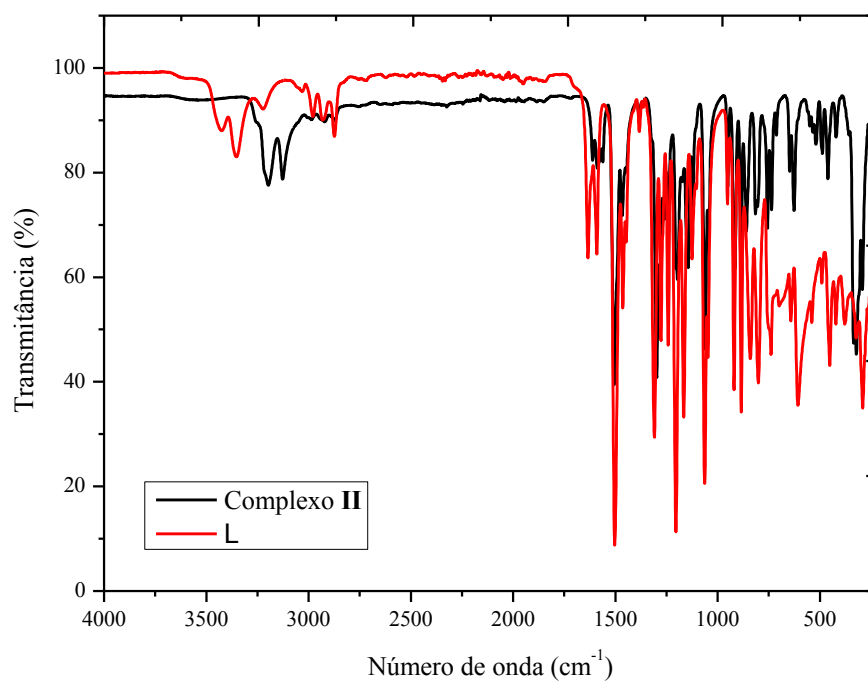


Figura A3. Espectro no IV do complexo **III** e do ligante **L**, na região compreendida entre 4000 a 220 cm^{-1} .

